



TITLE:

Attenuated secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) does not alleviate hyperphagic obesity and insulin resistance in ob/ob mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kuwahara, Satoko

CITATION:

Kuwahara, Satoko. Attenuated secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) does not alleviate hyperphagic obesity and insulin resistance in ob/ob mice. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-07-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20615>

RIGHT:

Final publication is available at
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2017.01.006>

京都大学	博士（医 学）	氏 名	桑 原 智 子
論文題目	Attenuated secretion of glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) does not alleviate hyperphagic obesity and insulin resistance in <i>ob/ob</i> mice (GIP 分泌低下は <i>ob/ob</i> マウスにおける過食による肥満やインスリン抵抗性を減弱させない)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は食事摂取により腸管内分泌 K 細胞より分泌され、インスリン分泌を促進するだけでなく、脂肪の合成や脂肪細胞への脂肪の蓄積を促す。GIP 受容体欠損マウスは高脂肪食による肥満とインスリン抵抗性を改善することが報告されており、GIP アンタゴニストが肥満の治療薬となる可能性が示唆されている。本論文では、脂肪細胞から分泌されるホルモンの一つである、レプチンを欠損させることにより引き起こされる過食、肥満、インスリン抵抗性を示すマウスにおける GIP の役割を検討した。</p> <p>【方法】 GIP 遺伝子に GFP 遺伝子を導入し、GIP をホモ欠損したマウス(GIP^{gfp/gfp})とレプチンをヘテロ欠損したマウス(Lep^{ob/+})を交配し、Lep^{ob/+}/GIP^{gfp/+} マウスを作成した。さらにこのマウスを交配し、Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} の 3 種類の雄マウスを用いて、体重変化、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)、インスリン負荷試験(ITT)を行い、OGTT では血糖値、GIP 及びインスリン分泌量を測定した。CT を用いて脂肪量の計測、間接カロリーメーターを用いてエネルギー及び脂肪消費量の測定、行動量解析を行った。</p> <p>【結果】 体重、内臓脂肪量、皮下脂肪量は Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}と比較して Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} で有意に高く、Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}と Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} で有意差がなかった。行動量とエネルギー消費量は Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}と比較して Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} で有意に低く、Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}と Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} で有意差がなかった。脂肪消費量は 3 群間で有意差がなかった。肝重量及び肝での脂肪含有率は Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}と比較して Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} で有意に高く、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} では Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}よりも脂肪含有率の減少を認めたが、肝重量は有意差を認めなかった。OGTT では GIP 分泌量は Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}と比較して Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}では高値を認め、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}では測定感度以下であった。血糖値とインスリン分泌量は Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}と比較して Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}、Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}で顕著に高く、8 週令のマウスでは Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}と Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}で有意差を認めなかったが、21 週令では Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}において Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}よりも血糖値の上昇とインスリン分泌量の低下を認めた。ITT では Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}と Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}で有意差を認めなかった。</p> <p>【結語】 GIP 分泌を欠損させても、レプチンを欠損した過食、肥満、インスリン抵抗性を示すマウスにおいて、体重増加や耐糖能異常を抑制することはできない。内因性 GIP はレプチン欠損マウスにおける肥満に関与しないことが示された。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>Gastric inhibitory polypeptide (GIP) は腸管内分泌 K 細胞より分泌され、インスリン分泌を促進するだけでなく、脂肪の合成や脂肪細胞への脂肪の蓄積を促す消化管ホルモン(インクレチン)である。GIP 分泌欠損マウス(GIP^{gfp/gfp}) は高脂肪食による肥満を抑制するため、GIP アンタゴニストが高脂肪食による肥満に対する治療薬となる可能性が示唆されているが、脂肪細胞から分泌されるホルモンの一つである、レプチンを欠損させることにより引き起こされる過食、肥満、インスリン抵抗性を示すマウス(Lep^{ob/ob}) における GIP の役割は不明な点が多い。申請者は、GIP 分泌を低下したレプチン欠損マウス(Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp}) と GIP 分泌のあるレプチン欠損マウス(Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}) 及びコントロールマウス(Lep^{ob/+}/GIP^{+/+}) を比較し、レプチン欠損マウスにおける肥満に GIP が関与するか検討した。Lep^{ob/ob}/GIP^{gfp/gfp} では Lep^{ob/ob}/GIP^{+/+}と比較して、体重増加を抑制せず、体脂肪量は変化がなく、耐糖能異常を抑制することができなかったことから、内因性の GIP がレプチン欠損マウスにおける肥満に関与しないことを明らかにした。</p> <p>以上の研究は、肥満形成における GIP の役割を解明し、代謝学及び糖尿病学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医 学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 7 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			